

(12) NACH DER VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
7. August 2003 (07.08.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/064440 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07H 15/203**,  
A61K 31/7034

**OEFNER, Christian** [DE/DE]; Mühlewinkel 3, 79108  
Freiburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP03/01011**

(74) **Anwälte: FORSTMAYER, Dietmar** usw.; Boeters &  
Bauer, Bereiteranger 15, 81541 München (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
31. Januar 2003 (31.01.2003)

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK,  
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) **Angaben zur Priorität:**  
102 04 072.9 31. Januar 2002 (31.01.2002) **DE**  
103 00 049.6 3. Januar 2003 (03.01.2003) **DE**

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): MORPHOCHEM AKTIENGESellschaft  
FÜR KOMBINATORISCHE CHEMIE** [DE/DE];  
Gmunder Strasse 37-37a, 81379 München (DE).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): ECKL, Robert**  
[DE/DE]; Gmunder Strasse 37-37a, 81379 München (DE).  
**SCHABBERT, Silke** [DE/DE]; Gmunder Str. 37 - 37a,  
81379 München (DE). **FUCHS, Thilo** [DE/DE]; Gmunder  
Strasse 37-37a, 81379 München (DE). **WEBER, Lutz**  
[DE/DE]; Edelweissstrasse 8, 82110 Germering (DE).

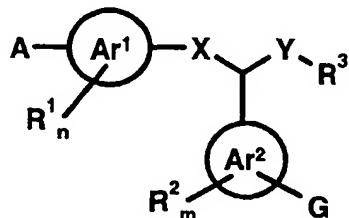
**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) **Title:** COMPOUNDS THAT INHIBIT FACTOR XA ACTIVITY

(54) **Bezeichnung:** VERBINDUNGEN, DIE FAKTOR XA-AKTIVÄT INHIBIEREN



(I)

(57) **Abstract:** The invention relates to the compounds of formula (I) or to the pharmaceutically acceptable salts, solvates, hydrates or pharmaceutically acceptable formulations thereof. The inventive compounds can be used to inhibit factor Xa and to prevent and/or treat thrombolytic disorders.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I) oder pharmazeutisch akzeptable Salze, Solvate, Hydrate oder pharmazeutisch akzeptable Formulierungen derselben. Diese Verbindungen können zur Hemmung von Faktor Xa und zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thrombolytischen Erkrankungen verwendet

werden.

WO 03/064440 A1

## VERBINDUNGEN, DIE FAKTOR XA-AKTIVITÄT INHIBIEREN

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen mit blutgerinnungshemmender Wirkung (sogenannte Antikoagulantien) sowie ihre pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese als Wirkstoff enthalten, Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen, Salze und Zusammensetzungen sowie deren Verwendung zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen. Diese Verbindungen, Salze und Zusammensetzungen stellen sehr wirksame Faktor Xa-Inhibitoren dar. Die vorliegende Erfindung betrifft auch Pro-Drugs, optisch aktive Formen, Racemate und Diastereomere dieser Verbindungen und Salze.

Thromboembolytische Erkrankungen beruhen auf einer erhöhten Blutgerinnungsneigung bei Personen mit Risikofaktoren, wie z.B. größeren Operationen, längerer Immobilisierung, Knochenbrüchen der unteren Extremitäten, Fettleibigkeit, Blutfett-Stoffwechselstörungen, Infektionen mit gramnegativen Organismen, Krebs und höherem Alter.

Venöse Thrombosen können dazu führen, daß das von der betroffenen Vene entsorgte Gewebe ein Ödem oder eine Entzündung entwickelt. Thrombose einer tieferliegenden Vene (sogenannte "Deep Vein Thrombosis") kann zu schwerwiegenden Komplikationen wie z.B. Lungenembolie führen. Arterielle Thrombose kann zur ischämischen Nekrose des von der betroffenen Arterie versorgten Gewebes führen, wie z.B. zu myokardialen Infarkt im Falle einer betroffenen Herzkranzarterie. Weitere thromboembolytische Erkrankungen sind z.B. Arteriosklerose, Apoplexie (Schlaganfall), Angina pectoris, Claudicatio intermittens.

Unter normalen physiologischen Bedingungen schützt die natürliche Blutgerinnung vor größerem Blutverlust aus einem

beschädigten Blutgefäß. Bei der Blutgerinnung erfolgt eine Umwandlung des flüssigen Blutes in den Blutkuchen, eine gallertartige Masse, die die Abdichtung verletzter Blutgefäße durch Pfropfbildung bewirkt. Dabei erfolgt die Umwandlung des im Plasma vorhandenen löslichen Fibrinogens in den faserig-gallertartigen Gerinnungsstoff, das Fibrin, in einem mehrstufigen Prozeß, der sogenannten Blutgerinnungskaskade.

Man unterscheidet zwischen zwei verschiedenen Wegen der Aktivierung der Blutgerinnung. Der intrinsische Blutgerinnungsweg wird eingeleitet, wenn Blut mit unphysiologischen Oberflächen in Berührung kommt. Der extrinsische Blutgerinnungsweg wird durch die Verletzung von Blutgefäßen eingeleitet. Beide Blutgerinnungswege münden in einem gemeinsamen Weg, in dem der Blutgerinnungsfaktor X, eine Serin-Proteinase, in seine aktive Form (Faktor Xa) überführt wird. Faktor Xa bewirkt zusammen mit Faktor Va und  $\text{Ca}^{2+}$  im sogenannten Prothrombinasekomplex, daß Prothrombin in Thrombin überführt wird, welches seinerseits durch Abspaltung von Peptiden aus Fibrinogen Fibrin-Monomere freisetzt, die in der Lage sind, zu Fibrinfasern zu koagulieren. Durch den Faktor XIII kommt es schließlich zur Quervernetzung und somit Stabilisierung der Fibrinfasern.

Antikoagulantien kommen sowohl zur Vorbeugung als auch zur Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen zum Einsatz. Man unterscheidet bei den Antikoagulantien im engeren Sinne das sofort wirksame Heparin, welches direkt bestimmte Faktoren der Blutgerinnung hemmt, von den Vitamin K-Antagonisten (z.B. Coumarin-Derivate). Letztere hemmen die von der Anwesenheit von Vitamin K abhängige Produktion bestimmter Gerinnungsfaktoren in der Leber und setzen mit ihrer Wirkung erst langsam ein. Weitere gerinnungshemmende Mittel sind die Fibrinolytika, die eine direkte oder indirekte Aktivierung des fibrinolytischen Systems hervorrufen, und

Thrombozyten-Aggregationshemmer wie z.B. Acetylsalicylsäure. Ein seltener eingesetztes Verfahren ist die Senkung des Fibrinogenspiegels im Blut durch das Enzym Ancrod. Das Ziel der Anwendung gerinnungshemmender Mittel ist, die Entstehung eines gefäßverschließenden Blutgerinnsels zu verhindern oder auch es nach seiner Bildung wieder aufzulösen.

Die oben genannten Antikoagulantien im engeren Sinne, d.h. Heparin und Vitamin K-Antagonisten, weisen Nachteile auf. Beim Heparin unterscheidet man unfraktioniertes Heparin (UFH) und Heparin mit niedrigem Molekulargewicht (LMWH). Nachteilig bei UFH ist die Tatsache, daß es in der Regel intravenös verabreicht werden muß, eine variierende blutgerinnungshemmende Wirkung aufweist und somit häufige Überwachungen des Patienten und Dosisanpassungen erforderlich macht. LMWH kann zwar in konstanter, unüberwachter Dosierung subkutan zum Einsatz kommen, weist aber aufgrund seiner geringen Kettenlänge eine gegenüber UFH stark verringerte Wirkung auf.

20

Die Vitamin K-Antagonisten wie z.B. Warfarin zeigen - vermutlich genetisch bedingt - eine von Patient zu Patient unterschiedliche Wirksamkeit. Neben dem oben erwähnten langsamen Einsetzen der Wirkung ist dies mit dem Nachteil verbunden, daß die Patienten überwacht werden müssen und eine individuelle Dosisanpassung erforderlich ist.

25

Weitere bekannte Antikoagulantien gehören der Gruppe der Thrombin-Inhibitoren an. Aktuelle Übersichten der einschlägigen Forschungstätigkeiten auf diesem Gebiet finden sich z.B. bei Jules A. Shafer, Current Opinion in Chemical Biology, 1988, 2: 458-485, Joseph P. Vacca, Current Opinion in Chemical Biology, 2000, 4: 394-400 sowie Fahad Al-Obeidi und James A. Ostrem, DDT, Bd. 3, Nr. 5, Mai 1998: 223-231.

35

Ein entscheidender Nachteil der Thrombin-Inhibitoren besteht darin, daß zur Erzielung der gewünschten Wirkung eine derartig starke Unterdrückung der Thrombin-Aktivität *in vivo* erforderlich ist, daß sich die Blutungsneigung erhöhen  
5 kann, was die Dosierung erschwert.

Demgegenüber bewirken Faktor Xa-Inhibitoren eine Unterdrückung der Neubildung von Thrombin aus Prothrombin, während sie eine vorhandene Thrombin-Aktivität, die für eine  
10 primäre Hämostase erforderlich ist, nicht beeinträchtigen.

Die Wirkungs- und Nebenwirkungsspektren dieser Faktor Xa-Inhibitoren sind zum Teil noch nicht vollständig untersucht.  
15

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand in der Bereitstellung neuer Verbindungen mit nützlichen Eigenschaften, insbesondere blutgerinnungshemmender Wirkung.

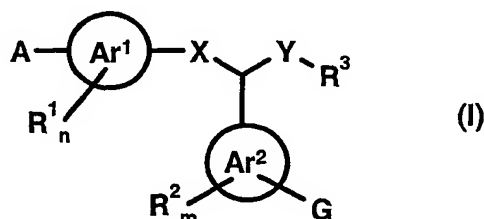
20 Genauer gesagt bestand die Aufgabe in der Bereitstellung neuer Faktor Xa-Inhibitoren mit verbesserter Wirksamkeit, verringerter Nebenwirkung und/oder erhöhter Selektivität. Zudem sollten geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen bereitgestellt werden. Diese Verbindungen bzw. Zusammensetzungen sollten bevorzugt parenteral oder oral, insbesondere  
25 oral verabreichbar sein.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand in der Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung dieser  
30 neuen Verbindungen.

Des weiteren sollten diese neuen Verbindungen zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen geeignet sein.  
35

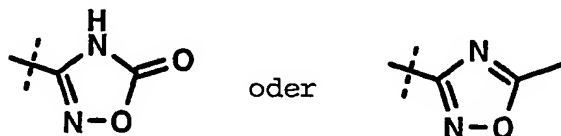
Die vorliegende Erfindung beschreibt blutgerinnungshemmende Verbindungen, deren pharmakologisch akzeptable Salze bzw. Solvate und Hydrate und Formulierungen, die eine hohe Aktivität und Selektivität aufweisen und die insbesondere oral verabreicht werden können. Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren Pro-Drugs, optisch aktive Formen, Racemate und Diastereomeren dieser Verbindungen und Salze. Die besagten Verbindungen und Salze können auch ihrerseits Pro-Drugs sein, die erst durch Metabolisierung aktiviert werden. Ebenfalls beschrieben werden pharmazeutische Zusammensetzungen, die die besagten Verbindungen bzw. Salze etc. als Wirkstoff enthalten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung  
15 der allgemeinen Formel (I):



worin

20 A ein Wasserstoffatom, eine Gruppe der Formel  $\text{-NHC(=NR}^4\text{)NH}_2$   
oder  $\text{-C(=NR}^4\text{)NH}_2$ , ist, wobei  $\text{R}^4$  ein Wasserstoffatom, eine  
Heteroalkyl-, eine Heteroaralkyl-, eine Heterocycloalkyl-,  
eine Heteroalkylcycloalkyl-, eine Hydroxy- oder eine  
Alkyloxygruppe ist, oder  $\text{R}^4$  zusammen mit einem der Reste  $\text{R}^1$   
25 Teil eines 5- oder 6-gliedrigen Heteroaryl- oder  
Heterocycloalkylrings ist, oder A eine der folgenden  
Strukturen aufweist:



Ar<sup>1</sup> eine Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- oder Heteroaralkylgruppe ist,

Ar<sup>2</sup> eine Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- oder  
5 Heteroaralkylgruppe ist,

die Reste R<sup>1</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, eine C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> oder C<sub>4</sub>-Alkyloxy-, eine Amino-, eine C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> oder C<sub>4</sub>-Alkylamino-, eine C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>  
10 oder C<sub>4</sub>-Dialkylaminogruppe, eine Cyanogruppe oder ein Halogenatom sind;

die Reste R<sup>2</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, eine C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> oder C<sub>4</sub>-Alkyloxy-, eine Amino-,  
15 , eine C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> oder C<sub>4</sub>-Alkylamino-, eine C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> oder C<sub>4</sub>-Dialkylaminogruppe, eine Cyanogruppe oder ein Halogenatom sind;

R<sup>3</sup> ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-,  
20 Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist;

G eine Glycosylgruppe ist;

25

X eine Gruppe der Formel NR<sup>5</sup>, O, CONR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>CO, CH<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH, NHSO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>NH, NHPO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CHMe oder CO ist, wobei R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> oder C<sub>4</sub>-Alkyl-, eine C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> oder C<sub>4</sub>-Heteroalkyl-, eine C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>  
30 oder C<sub>12</sub>-Aralkylgruppe oder eine C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub> oder C<sub>12</sub>-Heteroaralkylgruppe ist;

Y eine Gruppe der Formel CONR<sup>6</sup>, COCONR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>, O, NR<sup>6</sup>CO, S, SO, SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH, NHSO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>NH, NHPO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CHMe oder CO ist,  
35 wobei R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> oder C<sub>4</sub>-Alkyl-,

eine C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> oder C<sub>4</sub>-Heteroalkyl-, oder eine C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub> oder C<sub>12</sub>-Aralkylgruppe ist;

n gleich 0, 1, 2, 3 oder 4 ist und

5

m gleich 0, 1, 2, 3 oder 4 ist,

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat  
oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung  
derselben.

10

Die nachfolgenden Definitionen beziehen sich auf die  
gesamte Beschreibung und insbesondere auf die Ansprüche:

- 15 Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte,  
geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die 1  
bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoff-  
atome, besonders bevorzugt 1, 2, 3, 4, 5 oder 6  
Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-,  
20 Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl, n-Hexyl-,  
2,2-Dimethylbutyl- oder n-Octyl-Gruppe.

Der Ausdruck Alkenyl bezieht sich auf geradkettige oder  
verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen mit mindestens einer  
25 Doppelbindung, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise  
2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 2, 3, 4, 5  
oder 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. die Ethenyl-,  
Allyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe. Bevorzugt weisen  
sie eine oder zwei (besonders bevorzugt eine)  
30 Doppelbindungen auf.

Der Ausdruck Alkynyl bezieht sich auf geradkettige oder  
verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen mit mindestens einer  
Dreifachbindung, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome,  
35 vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt  
2, 3, 4, 5 oder 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z.B. die



Acetylenyl- oder Propargyl-Gruppe. Bevorzugt weisen sie eine oder zwei (besonders bevorzugt eine) Dreifachbindungen auf.

- 5 Des weiteren beziehen sich die Begriffe Alkyl, Alkenyl und Alkynyl auf Gruppen, bei der ein, zwei, drei oder mehrere Wasserstoffatome durch ein Halogenatom (bevorzugt F oder Cl) ersetzt sind wie z. B. die 2,2,2-Trichlorethyl-, oder die Trifluormethylgruppe.

10

- Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-, eine Alkenyl- oder eine Alkynyl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor-,  
15 Bor-, Selen-, Silizium- und/oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff). Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z. B. Acyl, Acylalkyl, Alkoxycarbonyl, Acyloxy,  
20 Acyloxyalkyl, Carboxyalkylamid oder Alkoxycarbonyloxy.

- Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Gruppen der Formeln  
 $R^a-O-Y^a-$ ,  $R^a-S-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-Y^a-$ ,  $R^a-CO-Y^a-$ ,  $R^a-O-CO-Y^a-$ ,  
 $R^a-CO-O-Y^a-$ ,  $R^a-CO-N(R^b)-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-CO-Y^a-$ ,  
25  $R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-CO-O-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y^a-$ ,  
 $R^a-O-CO-O-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^a-$ ,  $R^a-CS-Y^a-$ ,  
 $R^a-O-CS-Y^a-$ ,  $R^a-CS-O-Y^a-$ ,  $R^a-CS-N(R^b)-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-CS-Y^a-$ ,  
 $R^a-O-CS-N(R^b)-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-CS-O-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-CS-N(R^c)-Y^a-$ ,  
 $R^a-O-CS-O-Y^a-$ ,  $R^a-S-CO-Y^a-$ ,  $R^a-CO-S-Y^a-$ ,  $R^a-S-CO-N(R^b)-Y^a-$ ,  
30  $R^a-N(R^b)-CO-S-Y^a-$ ,  $R^a-S-CO-O-Y^a-$ ,  $R^a-O-CO-S-Y^a-$ ,  
 $R^a-S-CO-S-Y^a-$ ,  $R^a-S-CS-Y^a-$ ,  $R^a-CS-S-Y^a-$ ,  $R^a-S-CS-N(R^b)-Y^a-$ ,  
 $R^a-N(R^b)-CS-S-Y^a-$ ,  $R^a-S-CS-O-Y^a-$ ,  $R^a-O-CS-S-Y^a-$ , wobei  $R^a$  ein  
Wasserstoffatom, eine  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  oder  $C_6$ -Alkyl-, eine  
 $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  oder  $C_6$ -Alkenyl- oder eine  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  oder  $C_6$   
35 -Alkynylgruppe;  $R^b$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  
 $C_5$  oder  $C_6$ -Alkyl-, eine  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  oder  $C_6$ -Alkenyl- oder

eine C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> oder C<sub>6</sub>-Alkynylgruppe; R<sup>c</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> oder C<sub>6</sub> -Alkyl-, eine C<sub>2</sub> C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> oder C<sub>6</sub> -Alkenyl- oder eine C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> oder C<sub>6</sub> -Alkynylgruppe; R<sup>d</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> oder C<sub>6</sub> -Alkyl-, eine C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> oder C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder eine C<sub>2</sub> C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> oder C<sub>6</sub>-Alkynylgruppe und Y<sup>a</sup> eine Bindung, eine C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> oder C<sub>6</sub> -Alkylen-, eine C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> oder C<sub>6</sub> -Alkenylen- oder eine C<sub>2</sub> C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> oder C<sub>6</sub>-Alkynylengruppe ist, wobei jede Heteroalkylgruppe mindestens ein Kohlenstoffatom enthält und ein, zwei, drei oder mehrere Wasserstoffatome durch Halogenatome (insbesondere Fluor- oder Chloratome) ersetzt sein können. Konkrete Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Methoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propyloxy, iso-Propyloxy, tert-Butyloxy, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, Methoxyethyl, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, iso-Propylethylamino, Methylaminomethyl, Ethylaminomethyl, Di-iso-Propylaminoethyl, Enolether, Dimethylaminomethyl, Dimethylaminoethyl, Acetyl, Propionyl, Butyryloxy, Acetyloxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, N-Ethyl-N-Methylcarbamoyl oder N-Methylcarbamoyl. Weitere Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Nitril-, Isonitril, Cyanat-, Thiocyanat-, Isocyanat-, Isothiocyanat, Carbonyl und Alkylnitrilgruppen.

25

Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich auf eine gesättigte oder teilweise ungesättigte (z. B. Cycloalkenyl, Cycloalkinyl) cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe (bevorzugt 1 oder 2, besonders bevorzugt 1) aufweist, welche insgesamt 3 bis 14 Ring-Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ring-Kohlenstoffatome enthalten. Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich weiterhin auf entsprechende Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind, also z. B.

35

cyclische Ketone wie z. B. Cyclohexanon, 2-Cyclohexanon oder Cyclopentanon. Weitere konkrete Beispiele für Cycloalkylgruppen sind die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Spiro[4,5]decanyl-, Norbornyl-, Cyclohexyl-,  
5 Cyclopentenyl-, Cyclohexadienyl-, Decalanyl-, Cubanyl-, Bicyclo[4.3.0]nonyl-, Tetralin-, Cyclopentylcyclohexyl-, Fluorcyclohexyl- oder die Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich auf eine  
10 Cycloalkylgruppe wie oben definiert, (z.B. gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Cycloalkylgruppen wie Cycloalkenylgruppen) in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Ring-Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-,  
15 Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heterocycloalkylgruppe 1 oder 2, (besonders bevorzugt 1) Ringe mit 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen. Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich  
20 weiterhin auf entsprechende Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die Piperidyl-, Morpholinyl-, Urotropinyl-, Pyrrolidinyl-,  
25 Tetrahydrothiophenyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuryl-, Oxacyclopropyl-, Azacyclopropyl- oder 2-Pyrazolinyl-Gruppe sowie Lactame, Lactone, cyclische Imide und cyclische Anhydride.

30 Der Ausdruck Alkylcycloalkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Cycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppen enthalten. Bevorzugt enthält eine Alkylcycloalkylgruppe eine oder zwei (bevorzugt eine) Cycloalkylgruppen, die jeweils 3 bis 10  
35 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ring-Kohlenstoffatome en-

thalten, und eine oder zwei Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen.

Beispiele derartiger Verbindungen sind:

5 Alkylcycloalkyl, Alkyldicycloalkyl, Dialkylcycloalkyl,  
Alkylcycloalkenyl, Alkyldicycloalkenyl,  
Dialkylcycloalkenyl,  
Alkenylcycloalkyl, Alkenyldicycloalkyl,  
10 Dialkyldicycloalkyl,  
Alkenylcycloalkenyl, Alkenyldicycloalkenyl,  
Dialkyldicycloalkyl, Dialkenylcycloalkyl,  
Dialkenylcycloalkenyl, Alkinylcycloalkyl,  
Alkinyldicycloalkyl, Dialkenyldicycloalkyl,  
15 Alkinylcycloalkenyl, Alkinyldicycloalkenyl,  
Dialkenyldicycloalkenyl.

Der Ausdruck Heteroalkylcycloalkyl bezieht sich auf  
20 Alkylcycloalkylgruppen, wie oben definiert, in denen ein  
oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome  
unabhängig voneinander durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-,  
Silizium-, Selen-, Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt  
Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind.  
25 Bevorzugt besitzt eine Heteroalkylcycloalkylgruppe 1 oder 2  
(bevorzugt einen) Ringe mit jeweils 3 bis 10 (insbesondere  
3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen und eine oder zwei Alkyl,  
Alkenyl, Alkinyl oder Heteroalkylgruppen mit jeweils 1 oder  
2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele derartiger Gruppen,  
30 die durch die Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder  
Heteroalkylgruppen substituiert sein können, sind

Heteroalkylcycloalkyl, Heteroalkyldicycloalkyl, Dihetero-  
alkylcycloalkyl, Heteroalkylcycloalkenyl,  
35 Heteroalkyldicycloalkenyl, Diheteroalkylcycloalkenyl,

- Heteroalkenylcycloalkyl, Heteroalkenyldicycloalkyl,  
Diheteroalkenyldicycloalkyl,  
Heteroalkenylcycloalkenyl, Heteroalkenyldicycloalkenyl,  
Diheteroalkenyldicycloalkyl, Diheteroalkenylcycloalkyl,  
5 Diheteroalkenylcycloalkenyl, Heteroalkinylcycloalkyl,  
Heteroalkenyldicycloalkyl, Diheteroalkenyldicycloalkyl,  
Heteroalkinylcycloalkenyl, Heteroalkenyldicycloalkenyl,  
Diheteroalkenyldicycloalkenyl,  
10 Alkylheterocycloalkyl, Alkyldiheterocycloalkyl,  
Dialkylheterocycloalkyl, Alkylheterocycloalkenyl,  
Alkyldiheterocycloalkenyl, Dialkylheterocycloalkenyl,  
Alkenylheterocycloalkyl, Alkenyldiheterocycloalkyl,  
Dialkyldiheterocycloalkyl, Alkenylheterocycloalkenyl,  
15 Alkenyldiheterocycloalkenyl, Dialkyldiheterocycloalkyl  
Dialkenylheterocycloalkyl, Dialkenylheterocycloalkenyl,  
Alkinyldiheterocycloalkyl, Alkinyldiheterocycloalkyl,  
Dialkenyldiheterocycloalkyl, Alkinyldiheterocycloalkenyl,  
Alkinyldiheterocycloalkenyl, Dialkenyldiheterocycloalkenyl,  
20 Heteroalkylheterocycloalkyl, Heteroalkyldiheterocycloalkyl,  
Diheteroalkylheterocycloalkyl,  
Heteroalkylheterocycloalkenyl,  
Heteroalkyldiheterocycloalkenyl,  
25 Diheteroalkylheterocycloalkenyl,  
Heteroalkenylheterocycloalkyl,  
Heteroalkenyldiheterocycloalkyl,  
Diheteroalkyldiheterocycloalkyl,  
Heteroalkenylheterocycloalkenyl,  
30 Heteroalkenyldiheterocycloalkenyl,  
Diheteroalkyldiheterocycloalkyl,  
Diheteroalkenylheterocycloalkyl,  
Diheteroalkenylheterocycloalkenyl,  
Heteroalkinylheterocycloalkyl,  
35 Heteroalkinyldiheterocycloalkyl,  
Diheteroalkenyldiheterocycloalkyl,

Heteroalkinylheterocycloalkenyl,  
Heteroalkinyldiheterocycloalkenyl,  
Diheteroalkenyldiheterocycloalkenyl,

5

Besonders bevorzugt sind:

Alkylheterocycloalkyl, Alkylheterocycloalkenyl,  
Alkenylheterocycloalkyl, Alkinylheterocycloalkyl,  
10 Heteroalkylcycloalkyl, Heteroalkylheterocycloalkyl und  
Heteroalkylheterocycloalkenyl, wobei die cyclischen  
Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach  
ungesättigt sind.

15 Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine aromatische  
Gruppe, die einen oder mehrere Ringe, bevorzugt einen Ring  
aufweist, der 6 bis 14 Ring-Kohlenstoffatome, vorzugsweise  
6 bis 10 (insbesondere 6) Ring-Kohlenstoffatome enthält.  
Der Ausdruck Aryl (bzw. Ar) bezieht sich weiterhin auf  
20 entsprechende Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasser-  
stoffatome unabhängig voneinander durch Fluor-, Chlor-,  
Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH<sub>2</sub>, oder NO<sub>2</sub>-Gruppen er-  
setzt sind. Beispiele sind die Phenyl-, Naphthyl-,  
Biphenyl-, 2-Fluorphenyl, Anilinyll-, 3-Nitrophenyl oder  
25 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine aromatische  
Gruppe, die einen oder mehrere Ringe, bevorzugt einen Ring  
aufweist, die 5 bis 14 Ringatome, vorzugsweise 5, 6, 7, 8,  
30 9 oder 10 (insbesondere 5 oder 6) Ringatome enthalten,  
wobei ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Ringatome  
Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefel-Ringatome  
(bevorzugt O, S oder N) sind. Der Ausdruck Heteroaryl  
bezieht sich weiterhin auf entsprechende Gruppen, bei denen  
35 ein oder mehrere Wasserstoffatome unabhängig voneinander  
durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH<sub>2</sub>,

oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Phenylpyrrolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Isoxazolyl-, Indazolyl-, Indolyl- (z. B. 6-Indolyl-), Benzimidazolyl-, Pyridazinyl-, Chinolinyll-, Purinyl-, Carbazolyl-, Acridinyl-, Pyrimidyl-, 2,3'-Bifuryl-, 3-Pyrazolyl- und Isochinolinyll-Gruppen.

Der Ausdruck Aralkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- als auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyll- und/oder Cycloalkylgruppen enthalten, wie z. B. Arylalkyl-, Arylalkenyl-, Arylalkinyl-, Arylcycloalkyl-, Arylcycloalkenyl-, Arylcycloalkinyl-, Alkylarylcycloalkyl-, Alkylarylcycloalkenyl-, Alkylarylcycloalkinyl-, Alkylarylalkyl-, Alkylarylalkenyl-, Alkylarylalkinyl-, Alkenylarylalkenyl-, Alkinylarylalkenyl-, Alkinylarylalkinyl- und Arylalkylcycloalkylgruppen. Konkrete Beispiele für Aralkyle sind Toluol, Trityl, Xylol, Mesitylen, Styrol, Benzylchlorid, o-Fluortoluol, 1H-Inden, Tetralin, Dihydro-naphthaline, Indanon, Phenylcyclopentyl, Cumol, Cyclohexylphenyl, Fluoren und Indan. Bevorzugt enthält eine Aralkylgruppe ein aromatisches Ringsystem (1 oder 2 Ringe) mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen (z.B. Phenyl- oder Naphthyl-) und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinyllgruppen mit jeweils 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroaralkyl bezieht sich auf eine Aralkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor-, Bor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind, d. h. auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- als auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyll- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl-

oder Cycloalkenyl-, und/oder Heterocycloalkyl- oder Heterocycloalkenylgruppen enthalten. Bevorzugt enthält eine Heteroaralkylgruppe ein oder zwei aromatische Ringsysteme (mit jeweils 1 oder 2 Ringen) mit jeweils 5, 6, 7, 8, 9  
5 oder 10 Ring-Kohlenstoffatomen und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinyllgruppen mit 1 oder 2, 3, 4, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen, wobei 1, 2, 3 oder 4 dieser Kohlenstoffatome und/oder Ring-Kohlenstoffatome unabhängig  
10 voneinander durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sind.

Beispiele sind Aryl-heteroalkyl-, Aryl-heterocycloalkyl-, Aryl-heterocycloalkenyl-, Aryl-alkyl-heterocycloalkyl-,  
15 Aryl-alkenyl-heterocycloalkyl-, Aryl-alkinyl-heterocycloalkyl-, Aryl-alkyl-heterocycloalkenyl-, Aryl-heteroalkyl-heterocycloalkyl-, Heteroaryl-alkyl-, Heteroaryl-alkenyl-, Heteroaryl-alkinyl-, Heteroaryl-heteroalkyl-, Heteroaryl-cycloalkyl-, Heteroaryl-cycloalkenyl-, Heteroaryl-heterocycloalkyl-, Heteroaryl-alkyl-cycloalkyl-,  
20 Heteroaryl-heteroalkyl-cycloalkyl-, Heteroaryl-alkyl-heterocycloalkenyl-, Heteroaryl-heteroalkyl-cycloalkenyl- und Heteroaryl-heteroalkyl-heterocycloalkyl-Gruppen, wobei  
25 die cyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind. Konkrete Beispiele sind die Tetrahydroisochinolinyl-, Benzoyl-, 2- oder 3-Ethyl-indolyl-, 4-Methylpyridino-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 4-Ethoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Carboxyphenylalkylgruppe.

30

Die Ausdrücke Cycloalkyl, Aryl, Heterocycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroaralkyl beziehen sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome unabhängig voneinander  
35 durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH,



=S, NH<sub>2</sub>, =NH oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind (wobei die =O, =S und =NH-Gruppen jeweils zwei Wasserstoffatome ersetzen).

Der Ausdruck "gegebenenfalls substituiert" bezieht sich auf  
5 Gruppen, in denen ein, zwei oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, =NH oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind. Dieser Ausdruck bezieht sich weiterhin auf Gruppen, in denen ein, zwei oder mehrere Wasserstoffatome unabhängig voneinander  
10 druch unsubstituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> Alkynyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Heteroalkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> Cycloalkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> Heterocycloalkyl-, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> Aryl-, C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> Heteroaryl-, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> Aralkyl- oder C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub> Heteroaralkyl-Gruppen ersetzt sind.

15 In der vorliegenden Anmeldung bezieht sich der Ausdruck Glycosylgruppe bzw. Glycosylrest auf ein über eine α- oder β-O, S, N oder C-glycosidische Bindung (bevorzugt eine O-glycosidische Bindung) gebundenes Saccharid (Mono- oder Oligosaccharid inkl. Aminosucker und N-Acetylaminozuckern),  
20 bei dem die OH-Gruppen gegebenenfalls durch Acetyl oder Benzoylgruppen geschützt sein können, insbesondere ein Monosaccharid (z. B. Glucose, Galactose, Fructose, Fucose, Ribose, Glucosamin, N-Acetylglucosamin, Galactosamin, N-Acetylgalactosamin oder Mannose), vorzugsweise β-D-Glucose.

25

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei Y eine Gruppe der Formel CONR<sup>6</sup> und R<sup>3</sup> keine Gruppe der Formel -CHR<sup>7</sup>-CO-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> ist, wobei R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-  
30 Alkynyl-, Heteroalkyl-, Heteroaralkyl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, oder eine Arylgruppe sind oder R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> zusammen Teil eines Heterocycloalkyl- oder Heteroarylringssystems sind.

35

Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei Y eine Gruppe der Formel CO, und R<sup>3</sup> keine Gruppe der Formel -NR<sup>10</sup>-CHR<sup>7</sup>-CO-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> ist, wobei R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Heteroaralkyl-, Heteroaryl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkyl-cycloalkyl-, Aralkyl-, Cyclo-alkyl-, Heterocycloalkyl-, oder eine Arylgruppe sind oder R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> und/oder R<sup>7</sup> und R<sup>10</sup> zusammen Teil eines Heterocycloalkyl- oder Heteroarylringssystems sind. Insbesondere sind Verbindungen ausgenommen, bei denen der Rest -Y-R<sup>3</sup> die folgende Struktur aufweist:

-C(=O)-NR-CR'R''-C(=O)-N(R''')R<sup>IV</sup> wobei die Reste R, R', R'', R''' und R<sup>IV</sup> beliebig definiert sind, bzw. beliebige chemische Reste darstellen.

Wiederum bevorzugt ist Ar<sup>1</sup> kein Phenylring, an den A und X in para-Stellung zueinander gebunden sind, wenn A eine Gruppe der Formel -C(=NR<sup>4</sup>)NH<sub>2</sub>, (insbesondere -C(=NH)NH<sub>2</sub> ist.

Weiter bevorzugt ist A eine Gruppe der Formel -C(=NR<sup>4</sup>)NH<sub>2</sub>.

Des weiteren bevorzugt ist A ein Wasserstoffatom.

Wiederum bevorzugt ist R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder eine C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> oder C<sub>4</sub>-Alkyloxygruppe; besonders bevorzugt ist R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom.

Weiter bevorzugt ist Ar<sup>1</sup> eine Phenyl- oder eine Heteroarylgruppe mit 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Ringatomen und 1, 2, 3 oder 4 Heteroatomen, die aus O, S und N ausgewählt sind; besonders bevorzugt ist Ar<sup>1</sup> eine Phenylgruppe; insbesondere eine Phenylgruppe, an die die Gruppen A und X in meta-Position zueinander gebunden sind.

Des weiteren bevorzugt ist  $Ar^2$  eine Phenyl- oder eine Heteroarylgruppe mit 5 oder 6 Ringatomen und 1, 2 oder 3 Heteroatomen, ausgewählt aus O, S und N; besonders bevorzugt ist  $Ar^2$  eine Phenylgruppe.

5

Wiederum bevorzugt ist X eine Gruppe der Formel NH, NMe, oder NAc; besonders bevorzugt ist X eine NH-Gruppe.

Des weiteren bevorzugt ist n gleich 0, 1 oder 2; besonders  
10 bevorzugt 0 oder 1.

Weiter bevorzugt ist  $R^1$  eine Hydroxygruppe, die für  $Ar^1$  gleich Phenyl insbesondere in para-Stellung zu A gebunden ist.

15

Wiederum bevorzugt ist m gleich 0 oder 1, wobei die Reste  $R^2$  und G bevorzugt in ortho-Position zueinander stehen; besonders bevorzugt ist m gleich 0.

20 Weiter bevorzugt ist Y eine Gruppe der Formel CONH.

Des weiteren bevorzugt ist  $R^3$  eine Gruppe der Formel -U-V-W, wobei U eine gegebenenfalls substituierte Arylengruppe mit 6 - 10 oder 12 Ring-Kohlenstoffatomen oder  
25 eine gegebenenfalls substituierte Heteroarylengruppe mit 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Ring-Kohlenstoffatomen und 1, 2, 3 oder 4 (vorzugsweise 1 oder 2) Heteroatomen, die aus O, S und N ausgewählt sind ist; V eine Bindung, ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine Gruppe der Formel  $NR^{11}$  (wobei  $R^{11}$  ein  
30 Wasserstoffatom, eine  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  oder  $C_4$ -Alkyl-, eine  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  oder  $C_4$ -Heteroalkyl-, eine  $C_7$ ,  $C_8$ ,  $C_9$ ,  $C_{10}$ ,  $C_{11}$  oder  $C_{12}$ -Aralkylgruppe oder eine  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$ ,  $C_9$ ,  $C_{10}$ ,  $C_{11}$  oder  $C_{12}$ -Heteroaralkylgruppe ist), CO, SO,  $SO_2$  oder  $SO_2NH$  ist und W ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-,  
35 Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-,

Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-,  
Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist.

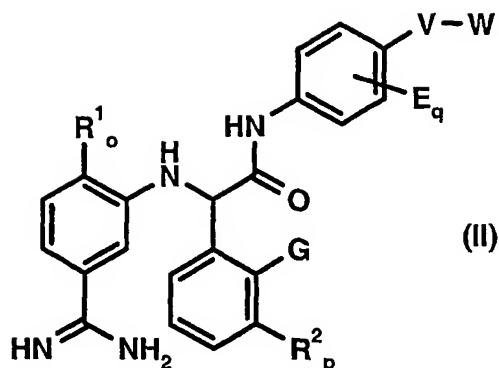
Besonders bevorzugt ist U eine gegebenenfalls substituierte  
5 Phenylengruppe; insbesondere eine para-Phenylengruppe.

Des weiteren besonders bevorzugt ist V eine Bindung oder  
eine Carbonylgruppe.

10 Wiederum besonders bevorzugt ist W eine C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> oder C<sub>4</sub>-  
Alkylgruppe, eine C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> oder C<sub>4</sub>-Heteroalkylgruppe mit  
einem oder zwei O, N oder S-Atomen, eine gegebenenfalls  
substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls  
substituierte C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> oder C<sub>7</sub> Cycloalkylgruppe, eine  
15 gegebenenfalls substituierte Heterocycloalkylgruppe mit 3-7  
(bevorzugt 5 oder 6) Ring-Kohlenstoffatomen und 1, 2 oder 3  
Ring-Heteroatomen (unabhängig voneinander ausgewählt aus O,  
S und N) oder eine gegebenenfalls substituierte  
Heteroarylgruppe mit 5 oder 6 Ring-Kohlenstoffatomen und 1,  
20 2, 3 oder 4 Ring-Heteroatomen, die aus O, S und N  
ausgewählt sind.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I wobei  
Y eine Gruppe der Formel CONR<sup>6</sup> ist und R<sup>3</sup> keine Gruppe der  
25 Formel -CHR<sup>7</sup>-CO-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> ist wobei R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> so definiert  
sind, wie R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> in der PCT-Anmeldung PCT/EP 02/01934  
(WO 02/068390) der Firma Morphochem AG vom 22. Februar 2002  
oder wobei R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> so definiert sind, wie R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>  
in der PCT-Anmeldung PCT/EP 01/09753 (WO 02/16312) der  
30 Firma Morphochem AG vom 23. August 2001.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel (II):



wobei E ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom ist und die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ , G, V und W wie oben definiert sind, o  
 5 gleich 0 oder 1 ist, p gleich 0 oder 1 ist und q gleich 0, 1 oder 2 ist. Besonders bevorzugt ist  $R^1$  eine Hydroxygruppe,  $R^2$  eine Methoxy- oder eine Ethoxygruppe, G eine  $\beta$ -D-Glucosyloxygruppe, V eine Bindung oder eine Carbonylgruppe (C=O).

10

Besonders bevorzugt ist W eine cyclische Gruppe der Formel  $-N(CH_2CH_2)_2Q$ , wobei Q ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $NR^{12}$  ist, wobei  $R^{12}$  ein Wasserstoffatom, ein  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  oder  $C_4$ -Alkyl- oder ein  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  oder  $C_4$ -  
 15 Heteroalkylrest (z. B. eine Gruppe der Formel  $-C(=N)NH_2$ ) oder  $-C(=N)CH_3$ ) ist.

Weiter bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) (mit U = Phenyl) oder (II), wobei V eine Bindung und W ein in ortho-  
 20 Stellung zu V durch eine Gruppe der Formel  $SO_2NH_2$  oder  $SO_2$ Alkyl substituierte Phenylengruppe ist.

Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei A und  $Ar^1$  zusammen eine Indolgruppe sind, an die die  
 25 Gruppe X bevorzugt in 6-Position gebunden ist.

Wiederum bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei n gleich 0, A und  $Ar^1$  zusammen eine 6-Indolylgruppe, X

gleich CONH, m gleich 0, Ar<sup>2</sup> ein Phenylrest, Y gleich CO und R<sup>3</sup> eine Heterocycloalkyl oder eine Heteroalkylcycloalkylgruppe (insbesondere eine Gruppe der Formel -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe) ist; besonders bevorzugt ist hier die Stereochemie an der Phenylglycineinheit (R).

Verbindungen der Formel (I) oder (II) können aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder (II) sowie Gemische davon umfasst. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel (I) oder (II) umfasst.

Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) oder (II) sind Salze von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure; oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Verbindungen der Formel (I) oder (II) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygroskopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (I) oder (II) auftreten.

30

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (I) oder (II) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

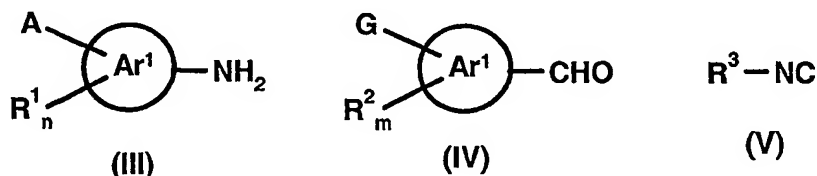
35

Die Pro-Drugs (z. B. R. B. Silverman, Medizinische Chemie, VCH Weinheim, 1995, Kapitel 8, S. 361ff), die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel (I) oder (II) und mindestens  
5 einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Hydroxy-, Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Methoxy-, Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe.

10

Die hier beschriebenen Verbindungen der Formeln (I) und (II) können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden. Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I) und (II) können z. B. durch Umsetzung von Verbindungen der  
15 Formeln (III) (gegebenenfalls als Hydrochlorid oder ähnliches Salz), (IV) und (V) über eine Multikomponentenreaktion hergestellt werden (A. Dömling, I. Ugi, Angew. Chem. 2000, 112, 3300-3344), wobei die Reste wie oben definiert sind. Dabei wird bevorzugt eine  
20 Verbindung der Formel (III) mit einer Verbindung der Formel (IV) vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel (bevorzugt einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser) gelöst und gegebenenfalls gerührt (bevorzugt 30 min bei Raumtemperatur). Anschliessend wird eine Verbindung der Formel  
25 (V) zugegeben und gegebenenfalls weiter gerührt (bevorzugt 15 h bei Raumtemperatur). Das gegebenenfalls vorhandene Lösungsmittel wird anschliessend bevorzugt im Vakuum entfernt. Die dabei hergestellten Verbindungen können z. B. mittels HPLC gereinigt sowie in die einzelnen Stereoisomere  
30 getrennt werden. Gegebenenfalls kann es bevorzugt sein, die Umsetzung in Gegenwart einer Lewis Säure (z. B. Indiumtrichlorid, Bortrifluoridetherat, Trimethylaluminium, Lithiumchlorid, Aluminiumtrichlorid, Scandiumtriflat, Zinkchlorid, Ytterbiumtriflat, Magnesiumtriflat,  
35 Magnesiumbromid, Zirkoniumchlorid, Titan(IV)chlorid oder Zinntetrachlorid) oder einer Brønstedt-Säure durchzuführen.

Bei den auf diese Weise erhaltenen Verbindungen wurde gefunden, daß sowohl die Verbindungen der Formel (I) und (II) mit (R)-Konfiguration an der Phenylglycineinheit als auch die entsprechenden (S)-konfigurierten Verbindungen sehr wirksame Faktor Xa-Inhibitoren sind, wobei die (S)-konfigurierten Verbindungen bei gleicher Substitution etwas bessere inhibitorische Eigenschaften besitzen. Bevorzugt werden erfindungsgemäß also Verbindungen der Formel (I) und (II) mit (S)-Konfiguration, wobei auch Verbindungen mit (R)-Konfiguration, sowie Gemische in jedem Mischungsverhältnis, sehr gute inhibitorische Eigenschaften besitzen und ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung sind.



15

Alternativ können Verbindungen der Formeln (I) oder (II) z. B. analog zu den in WO0230880, WO02057236, WO0112600, WO0071493, WO0071508, WO0071507, WO0035858, WO02068390, WO0216312 und WO0190051 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

20

3-Aminobenzamidin ist kommerziell erhältlich; 3-Amino-4-hydroxybenzamidin kann aus kommerziell erhältlichem 4-Hydroxy-3-nitrobenzonitril über eine Pinner Reaktion (A. Pinner, F. Klein, Ber. 10, 1889 (1877); 11, 4, 1475 (1878); 16, 352, 1643 (1883)) zu 4-Hydroxy-3-nitro-benzamidin und anschliessender Reduktion mit H<sub>2</sub>-Pd/C hergestellt werden. Analog können auch weitere Benzamidine (wie z.B. 3-Amino-4-chloro-benzamidin) hergestellt werden.

30

Glycosylierte Arylverbindungen (z. B. Glycosylierte Benzaldehyde) können z. B. nach den in Kleine et al. Carbohydrate Research 1985, 142, 333-337 und Brewster et



al. Tetrahedron Letters 1979, 5051-5054 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Helicin (Salicylaldehyd- $\beta$ -D-glucosid) ist kommerziell  
5 erhältlich.

Eine Verbindung oder pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann zur Hemmung von Faktor Xa-Aktivität, zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembo-  
10 lytischen Erkrankungen, arterieller Restenose, Blutvergiftung, Krebs, akuten Entzündungen oder sonstigen Erkrankungen, die durch Faktor Xa-Aktivität vermittelt werden, und insbesondere von venösen Thrombosen, Ödemen oder Entzündungen, von "Deep Vein Thrombosis", Lungen-  
15 embolien, thromboembolytischen Komplikationen nach größeren Operationen, bei der Gefäßchirurgie, längerer Immobilisierung, Knochenbrüchen der unteren Extremitäten etc., von arteriellen Thrombosen, insbesondere der Herzkranzgefäße bei myokardialen Infarkt sowie Arteriosklerose, Apoplexie,  
20 Angina pectoris, Claudicatio intermittens verwendet werden, um nur einige Indikationen zu nennen.

Allgemein sollen, wie eingangs erwähnt wurde, die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eine möglichst hohe Inhibierungswirkung gegenüber Faktor Xa bei möglichst hoher Selektivität aufweisen. Die Selektivität wurde im vorliegenden Fall durch Vergleich der Inhibierungswirkung gegenüber Faktor Xa sowie Trypsin, Trypsin, Plasmin, Thrombin und weiteren Serin-Proteinasen bestimmt. Des weiteren sind die  
30 vorliegenden/erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren weiterer Enzyme der Blutgerinnungskaskade (extrinsisch und intrinsisch) wie z.B. Faktor II, Faktor VII, Faktor VIIa, Faktor IX, Faktor IXa und Faktor X von Interesse.

Wie oben erwähnt, liegt die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formeln (I) oder (II), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formeln (I) oder (II) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Die Verabreichung kann z.B. auf einem der folgenden Wege erfolgen: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-

Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabi-  
5 lisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können  
10 andere Wirkstoffe beinhalten, die gewöhnlich zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen eingesetzt werden wie z.B. Warfarin etc.

Zur Vorbeugung und/oder Behandlung der oben beschriebenen  
15 Erkrankungen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen variieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 0,1 µg bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag geeignet, wobei eine  
20 bevorzugte Dosis 0,1 bis 4 mg/kg pro Tag ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen Werten liegen.

Die tägliche Dosis kann beispielsweise in 1, 2, 3 oder 4  
25 Einzeldosen verabreicht werden. Auch ist es möglich, die Dosis z.B. für eine Woche als Einzeldosis zu verabreichen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung verdeutlichen. Die Stereochemie von 3,4,5-Trihydroxy-6-hydroxy-  
30 methyl-tetrahydropyran-2-yloxy entspricht der von β-D-Glucose bzw. bei den Beispielen 58, 59 und 60 der von β-D-Galactose.

### Beispiele

35

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

1 mmol Amin (II) und 1 mmol Aldehyd (III) werden in 20 ml Acetonitril/Wasser (Mischungsverhältnis von 1:0 bis 1:1) 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird 1 mmol Isonitril (IV) zugegeben und weitere 15h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels HPLC gereinigt.

BEISPIEL 1: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2-trifluoromethyl-benzyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{29}H_{31}F_3N_4O_7$  (604.5882)

ESI-TOF-MS: 605 [M+H]

BEISPIEL 2: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{29}H_{32}N_4O_9$  (580.5998)

ESI-TOF-MS: 581 [M+H]

BEISPIEL 3: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{28}H_{37}N_5O_8$  (571.6358)

ESI-TOF-MS: 572 [M+H]

BEISPIEL 4: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-phenoxy-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{33}H_{34}N_4O_8$  (614.6609)

ESI-TOF-MS: 615 [M+H]

BEISPIEL 5: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3,3-diphenyl-propyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

5             $C_{36}H_{40}N_4O_7$  (640.7428)  
ESI-TOF-MS: 641 [M+H]

BEISPIEL 6: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-phenoxy-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-  
10 pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{33}H_{34}N_4O_8$  (614.6609)  
ESI-TOF-MS: 615 [M+H]

15 BEISPIEL 7: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-methoxy-biphenyl-3-yl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{34}H_{36}N_4O_8$  (628.6880)  
20 ESI-TOF-MS: 629 [M+H]

BEISPIEL 8: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

25  $C_{31}H_{37}N_5O_8$  (607.6692)  
ESI-TOF-MS: 608 [M+H]

BEISPIEL 9: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-benzoyl-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-  
30 pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{34}H_{34}N_4O_8$  (626.6721)  
ESI-TOF-MS: 627 [M+H]

BEISPIEL 10: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-benzoyl-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

5           C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> (626.6721)  
ESI-TOF-MS: 627 [M+H]

BEISPIEL 11: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-tert-butyl-benzyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

10

C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (592.6982)  
ESI-TOF-MS: 593 [M+H]

15 BEISPIEL 12: 2-(2-Hydroxy-5-carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub> (623.6686)  
20 ESI-TOF-MS: 624 [M+H]

BEISPIEL 13: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-methoxy-benzyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

25

C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> (566.6163)  
ESI-TOF-MS: 567 [M+H]

BEISPIEL 14: N-(4-Acetyl-phenyl)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

30

C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> (564.6004)  
ESI-TOF-MS: 565 [M+H]

35

BEISPIEL 15: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-trifluoromethyl-benzyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

5           C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (604.5882)  
ESI-TOF-MS: 605 [M+H]

BEISPIEL 16: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2-cyclohex-1-enyl-ethyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

10

          C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (554.6488)  
ESI-TOF-MS: 555 [M+H]

15 BEISPIEL 17: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

          C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> (610.6699)  
20       ESI-TOF-MS: 611 [M+H]

BEISPIEL 18: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-morpholin-4-yl-propyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

25           C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub> (573.6517)  
ESI-TOF-MS: 574 [M+H]

BEISPIEL 19: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-trifluoromethyl-benzyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

30

          C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (604.5882)  
ESI-TOF-MS: 605 [M+H]

35

BEISPIEL 20: N-[1-(4-Bromo-phenyl)-ethyl]-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

5           C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (629.5130)  
          ESI-TOF-MS: 630 [M+H]

BEISPIEL 21: N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

          C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> (580.5998)  
          ESI-TOF-MS: 581 [M+H]

15   BEISPIEL 22: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-phenyl-propyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

          C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (564.6440)  
20       ESI-TOF-MS: 565 [M+H]

BEISPIEL 23: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3,5-dimethyl-benzyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

25           C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (564.6440)  
          ESI-TOF-MS: 565 [M+H]

BEISPIEL 24: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-cyano-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

          C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> (547.5726)  
          ESI-TOF-MS: 548 [M+H]



BEISPIEL 25: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3,4-dichloro-benzyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

5            $C_{28}H_{30}Cl_2N_4O_7$  (605.4799)  
ESI-TOF-MS: 606 [M+H]

BEISPIEL 26: N-(3-Acetyl-phenyl)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

10

$C_{29}H_{32}N_4O_8$  (564.6004)  
ESI-TOF-MS: 565 [M+H]

15

BEISPIEL 27: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-N-(1,2,2-trimethyl-propyl)-acetamid

20            $C_{27}H_{38}N_4O_7$  (530.6265)  
ESI-TOF-MS: 531 [M+H]

BEISPIEL 28: N-Allyl-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

25

$C_{24}H_{30}N_4O_7$  (486.5293)  
ESI-TOF-MS: 487 [M+H]

30 BEISPIEL 29: N-(3-Butoxy-propyl)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

35            $C_{28}H_{40}N_4O_8$  (560.6530)  
ESI-TOF-MS: 561 [M+H]

BEISPIEL 30: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3,7-dimethyl-octa-2,6-dienyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

5            $C_{31}H_{42}N_4O_7$  (582.7030)  
ESI-TOF-MS: 583 [M+H]

BEISPIEL 31: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-furan-2-ylmethyl-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

10

$C_{26}H_{30}N_4O_8$  (526.5510)  
ESI-TOF-MS: 527 [M+H]

15 BEISPIEL 32: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-isopropoxy-propyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{27}H_{38}N_4O_8$  (546.6259)  
20 ESI-TOF-MS: 547 [M+H]

BEISPIEL 33: 3-{2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetylaminio}-propionsäure ethylester

25  $C_{26}H_{34}N_4O_9$  (546.5823)  
ESI-TOF-MS: 547 [M+H]

BEISPIEL 34: N-tert-Butyl-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

30

$C_{25}H_{34}N_4O_7$  (502.5723)  
ESI-TOF-MS: 503 [M+H]

35

BEISPIEL 35: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-pyridin-4-ylmethyl-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

5           C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> (537.5774)  
ESI-TOF-MS: 538 [M+H]

BEISPIEL 36: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-methyl-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

10           C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (460.4911)  
ESI-TOF-MS: 461 [M+H]

15 BEISPIEL 37: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(1,3-dimethyl-butyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

20           C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (530.6265)  
ESI-TOF-MS: 531 [M+H]

BEISPIEL 38: N-(4-Benzoyl-phenyl)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

25           C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> (626.6721)  
ESI-TOF-MS: 627 [M+H]

BEISPIEL 39: 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenylamino)-N-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

30           C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub> (623.6686)  
ESI-TOF-MS: 624 [M+H]

BEISPIEL 40: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2,6-dimethyl-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

5           C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (550.6169)  
          ESI-TOF-MS: 551 [M+H]

BEISPIEL 41: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-nitro-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-  
10 pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

          C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub> (567.5603)  
          ESI-TOF-MS: 568 [M+H]

15 BEISPIEL 42: N-(4-Amino-phenyl)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

          C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> (537.5774)  
20           ESI-TOF-MS: 538 [M+H]

BEISPIEL 43: 2-{2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetyl-amino}-benzoesäure methyl ester

25           C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> (580.5998)  
          ESI-TOF-MS: 581 [M+H]

BEISPIEL 44: 2-(5-Carbamimidoyl-2-chloro-phenylamino)-N-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

          C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>8</sub> (642.1143)  
          ESI-TOF-MS: 643 [M+H]

BEISPIEL 45: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[4-(morpholin-4-carbonyl)-phenyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

5           C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub> (635.6798)  
ESI-TOF-MS: 636 [M+H]

BEISPIEL 46: 2-(5-Carbamimidoyl-2-methylamino-phenylamino)-N-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

10

C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub> (636.7110)  
ESI-TOF-MS: 637 [M+H]

15 BEISPIEL 47: N-(2-Bromo-phenyl)-2-(3-carbamimidoyl-phenyl-amino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (601.4588)  
20 ESI-TOF-MS: 602 [M+H]

BEISPIEL 48: 2-{2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetyl-amino}-benzoesäure

25 C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> (566.5727)  
ESI-TOF-MS: 567 [M+H]

BEISPIEL 49: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-quinolin-6-yl-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

30

C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> (573.6109)  
ESI-TOF-MS: 574 [M+H]

BEISPIEL 50: 2-{2-{3-[N-(3-Fluoro-benzyl)-carbamimidoyl]-phenylamino}-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetylamino}-benzoesäure methyl ester

5

$C_{36}H_{37}FN_4O_9$  (688.7161)

ESI-TOF-MS: 689 [M+H]

BEISPIEL 51: N-(2-Benzoyl-4-chloro-phenyl)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

10

$C_{34}H_{33}ClN_4O_8$  (661.1171)

ESI-TOF-MS: 662 [M+H]

15

BEISPIEL 52: 2-(3-Carbamidoyl-phenylamino)-N-[3-chloro-4-(morpholin-4-carbonyl)-phenyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

20

$C_{32}H_{36}ClN_5O_9$  (670.1248)

ESI-TOF-MS: 671 [M+H]

BEISPIEL 53: 2-(3-Carbamidoyl-phenylamino)-N-[2-methyl-4-(morpholin-4-carbonyl)-phenyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

25

$C_{33}H_{39}N_5O_9$  (649.7069)

ESI-TOF-MS: 650 [M+H]

BEISPIEL 54: 2-(5-Carbamidoyl-2-hydroxy-phenylamino)-N-[4-(morpholin-4-carbonyl)-phenyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

30

$C_{32}H_{37}N_5O_{10}$  (651.6792)

35

ESI-TOF-MS: 652 [M+H]

BEISPIEL 55: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3,4-difluoro-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

5

$C_{27}H_{28}F_2N_4O_7$  (558.5436)

ESI-TOF-MS: 559 [M+H]

BEISPIEL 56: 4-{2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetyl-amino}-benzoesäure methyl ester

10

$C_{29}H_{32}N_4O_9$  (580.5998)

ESI-TOF-MS: 581 [M+H]

15

BEISPIEL 57: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

20

$C_{29}H_{34}N_4O_9$  (582.6157)

ESI-TOF-MS: 583 [M+H]

BEISPIEL 58: Essigsäure 3,4,5-triacetoxy-6-{2-[(5-carbamimidoyl-2-hydroxy-phenylamino)-(4-morpholin-4-yl-phenylcarbamoyl)-methyl]-phenoxy}-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl ester

25

$C_{39}H_{45}N_5O_{13}$  (791.8192)

ESI-TOF-MS: 792 [M+H]

30

BEISPIEL 59: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

35

$C_{31}H_{37}N_5O_8$  (607.6692)

ESI-TOF-MS: 608 [M+H]

BEISPIEL 60: 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenylamino)-N-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

5

$C_{31}H_{37}N_5O_9$  (623.6686)

ESI-TOF-MS: 624 [M+H]

BEISPIEL 61: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-methoxy-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

10

$C_{28}H_{32}N_4O_8$  (552.5892)

ESI-TOF-MS: 553 [M+H]

15

BEISPIEL 62: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-2-[3-ethoxy-2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-N-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-acetamid

20

$C_{34}H_{41}N_5O_{10}$  (679.7334)

ESI-TOF-MS: 680 [M+H]

BEISPIEL 63: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-2-[3-ethoxy-2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-N-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamid

25

$C_{33}H_{41}N_5O_9$  (651.7228)

ESI-TOF-MS: 652 [M+H]

30

Um die Inhibierungswirkung gegenüber der Faktor Xa-Aktivität zu zeigen, wurden chromogene Peptid-Substrate verwendet. Die Hemmung der amidolytischen Aktivität von Faktor Xa durch die oben beschriebenen Verbindungen wurde wie folgt gezeigt. Die Messungen wurden bei Raumtemperatur

35



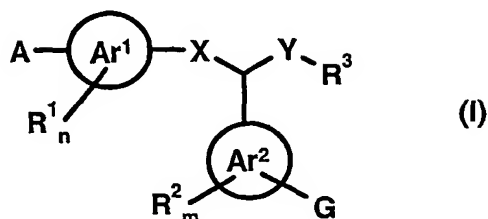
in Mikrotiterplatten durchgeführt. Die Verbindungen wurden in Dimethylsulfoxid aufgelöst und 5 µl dieser Lösung (1mM, 100µM, 10µM, 1µM) wurden zu 35µl einer 2.15 nM Lösung von humanem rekombinantem Faktor Xa (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN, USA) in einem Puffer (pH: 8,0 und unter Verwendung von 50 mM Tris-HCl, 100 mM NaCl, 0,1 % PEG 6000 und 0,05 % Tween 80) gegeben. Schließlich wurden 10µl einer 25µM Lösung MeSO<sub>2</sub>-D-CHA-Gly-Arg-AMC Acetat ("Spectrozym fXa", American Diagnostica, Pfungstadt, Germany) in Puffer zugesetzt und die Hydrolyse des Substrats mit einem Spektralphotometer Spectra Fluor Plus (Tecan, Crailsheim, Deutschland) bei folgenden Wellenlängen: Excitation: 360 nm, Emission 465 nm über einen Zeitraum von 20 min verfolgt. Die Berechnung der IC<sub>50</sub>-Werte erfolgte mit Hilfe des Programms "GraFit 4" der Firma Erithacus Software Ltd. (Staines, Middlesex, UK). Unter der Annahme, dass die Kinetik eine kompetitive Inhibition aufweist, konnte der K<sub>i</sub>-Wert nach der Cheng-Prusoff-Gleichung:  $K_i = IC_{50} / (1 + [S] / K_m)$  bestimmt werden (Cheng and Prusoff, Biochemical Pharmacology 1973, 22: 3099-3108). Das selbe Verfahren aber unter Verwendung von Tosyl-glycyl-prolyl-lysine-4-nitranilidacetat als Substrat in Hepes-Puffer (pH 7.8), wurde zur Bestimmung der Hemmung der proteolytischen Aktivität von rekombinanter humaner Tryptase (Promega, Madison, WI, USA) durch die besagten Verbindungen verwendet.

Die IC<sub>50</sub> Werte der oben genannten Beispiele liegen im Bereich von 0.1 nM bis 1µM.

## Patentansprüche

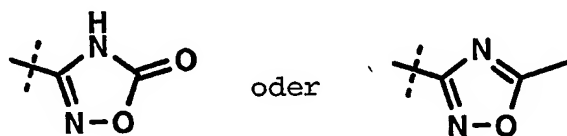
1. Verbindungen der Formel (I):

5



worin

A ein Wasserstoffatom, eine Gruppe der Formel  
 10  $-C(=NR^4)NH_2$ , wobei  $R^4$  ein Wasserstoffatom, eine  
 Heteroalkyl-, eine Heteroaralkyl-, eine  
 Heterocycloalkyl-, eine Heteroalkylcycloalkyl-, eine  
 Hydroxy- oder eine Alkyloxygruppe ist, oder zusammen  
 mit einem der Reste  $R^1$  Teil eines 5- oder 6-gliedrigen  
 15 Heteroaryl- oder Heterocycloalkylrings sind, eine  
 Gruppe der Formel  $-NHC(=NR^4)NH_2$  oder eine der  
 folgenden Strukturen aufweist:



20 Ar<sup>1</sup> eine Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- oder  
Heteroaralkylgruppe ist,

Ar<sup>2</sup> eine Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl- oder Heteroaralkylgruppe ist,

25

die Reste R<sup>1</sup> unabhängig voneinander eine Hydroxy-, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyloxy-, eine Amino-, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino-, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylaminogruppe, eine Cyanogruppe oder ein Halogenatom sind;

die Reste  $R^2$  unabhängig voneinander eine Hydroxy-,  
eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkyloxy-, eine Amino-, eine  $C_1$ - $C_4$ -  
Alkylamino-, eine  $C_1$ - $C_4$ -Dialkylaminogruppe, eine  
5 Cyanogruppe oder ein Halogenatom sind;

$R^3$  ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-,  
Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-,  
Heteroalkyl-cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl-  
10 oder ein Heteroaralkylrest ist;

G eine Glycosylgruppe ist;

X eine Gruppe der Formel  $NR^5$ , O,  $CONR^5$ ,  $NR^5CO$ ,  $CH_2NR^5$ ,  
15 S, SO,  $SO_2$ ,  $SO_2NH$ ,  $NHSO_2$ ,  $PO_2NH$ ,  $NHPO_2$ ,  $CH_2$ , CHMe oder  
CO ist, wobei  $R^5$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - $C_4$ -  
Alkyl-, eine  $C_1$ - $C_4$ -Heteroalkyl-, eine  $C_7$ - $C_{12}$ -  
Aralkylgruppe oder eine  $C_6$ - $C_{12}$ -Heteroaralkylgruppe ist;

20 Y eine Gruppe der Formel  $CONR^6$ ,  $COCONR^6$ ,  $NR^6$ , O,  $NR^6CO$ ,  
S, SO,  $SO_2$ ,  $SO_2NH$ ,  $NHSO_2$ ,  $PO_2NH$ ,  $NHPO_2$ ,  $CH_2$ , CHMe oder  
CO ist, wobei  $R^6$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - $C_4$ -  
Alkyl-, eine  $C_1$ - $C_4$ -Heteroalkyl-, oder eine  $C_7$ - $C_{12}$ -  
Aralkylgruppe ist;

25 n gleich 0, 1, 2, 3 oder 4 ist und

m gleich 0, 1, 2, 3 oder 4 ist,

30 oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat,  
Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formu-  
lierung derselben; wobei Verbindungen ausgenommen  
sind, bei denen Y eine Gruppe der Formel  $CONR^6$  und  $R^3$   
eine Gruppe der Formel  $-CHR^7-CO-NR^8R^9$  ist, wobei  $R^7$ ,  $R^8$   
35 und  $R^9$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom,  
eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Hetero-

aralkyl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-,  
Heterocycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-,  
Heteroalkylcycloalkyl-, oder eine Arylgruppe sind oder  
R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> zusammen Teil eines Heterocycloalkyl- oder  
5 Heteroarylringsystems sind; sowie des weiteren  
Verbindungen ausgenommen sind, bei denen Y eine Gruppe  
der Formel CO und R<sup>3</sup> eine Gruppe der Formel  
-NR<sup>10</sup>-CHR<sup>7</sup>-CO-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> ist, wobei R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>  
unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine  
10 Alkyl-, Alkylenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Hetero-  
aralkyl-, Heteroaryl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkyl-  
cycloalkyl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-, Heterocyclo-alkyl-  
, oder eine Arylgruppe sind oder R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> und/oder R<sup>7</sup>  
und R<sup>10</sup> zusammen Teil eines Heterocyclo-alkyl- oder  
15 Heteroarylringsystems sind.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A eine Gruppe der  
Formel -C(=NH)NH<sub>2</sub> ist.
- 20 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei Ar<sup>1</sup> eine  
Phenyl- oder eine Heteroarylgruppe mit 5, 6, 7, 8, 9  
oder 10 Kohlenstoff-Ringatomen und 1, 2, 3 oder 4  
Ring-Heteroatomen, die aus O, S und N ausgewählt sind  
ist.
- 25 4. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei Ar<sup>1</sup> eine  
Phenylgruppe ist, an die die Gruppen A und X in meta-  
Position zueinander gebunden sind.
- 30 5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4,  
wobei Ar<sup>2</sup> eine Phenylgruppe ist.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4 oder  
5, wobei X eine NH-Gruppe ist.

7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 3, 4, 5 oder 6, wobei  $n$  gleich 0 oder 1 ist.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7, wobei  $R^1$  eine Hydroxygruppe ist.
9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei  $m$  gleich 0 oder 1 ist.
10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9, wobei  $Y$  eine Gruppe der Formel  $CONH$  ist.
11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10, wobei  $R^3$  eine Gruppe der Formel  $-U-V-W$  ist, wobei  $U$  eine gegebenenfalls substituierte  $C_6-C_{10}$ -Arylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe mit 5 bis 10 Ringatomen und 1, 2, 3 oder 4 Heteroatomen, die aus O, S und N ausgewählt sind ist;  $V$  eine direkte Bindung, ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine Gruppe der Formel  $NR^{11}$  (wobei  $R^{11}$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1-C_4$ -Alkyl-, eine  $C_1-C_4$ -Heteroalkyl-, eine  $C_7-C_{12}$ -Aralkylgruppe oder eine  $C_6-C_{12}$ -Heteroaralkylgruppe ist),  $CO$ ,  $SO$ ,  $SO_2$  oder  $SO_2NH$  ist und  $W$  ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Aralkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist.
12. Verbindungen nach Anspruch 11, wobei  $U$  eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe ist.
13. Verbindungen nach Anspruch 11 oder 12, wobei  $V$  eine direkte Bindung oder eine Carbonylgruppe ist.

14. Verbindungen nach Anspruch 11, 12 oder 13, wobei W eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkylgruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Heteroalkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Heterocycloalkylgruppe mit 3-7 Ringatomen und 1, 2 oder 3 Heteroatomen (ausgewählt aus O, S und N) oder eine gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe mit 5 oder 6 Ringatomen und 1, 2, 3 oder 4 Heteroatomen, die aus O, S und N ausgewählt sind, ist.
15. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung nach den Ansprüchen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien enthalten.
16. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 oder 15 zur Hemmung von Faktor Xa.
17. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 oder 15 zur Behandlung und/oder Vorbeugung von thromboembolischen Erkrankungen, arterieller Restenose, Blutvergiftung, Krebs, akuten Entzündungen, oder sonstigen Erkrankungen, die durch Faktor Xa-Aktivität vermittelt werden.
18. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 oder 15 zum Einsatz in der Gefäßchirurgie.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/01011

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07H15/203 A61K31/7034		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07H A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 02 16312 A (ECKL ROBERT ;FUCHS THILO (DE); MORPHOCHEM AG (DE); CAPPI MICHAEL W) 28 February 2002 (2002-02-28) cited in the application claims 1-15; examples 1,2,7-9,11-13,22,24-26,37,46,47,51 ---	1-18
A	WO 99 65934 A (BUIJSMAN ROGIER CHRISTIAN ;UNIVERSITEIT LEIDEN (NL); AKZO NOBEL NV) 23 December 1999 (1999-12-23) claims 1,8-10 ---	1,15-18
A,P	WO 02 42270 A (SHIGENAGA TAKESHI ;KOGA YUJI (JP); SUGASAWA KEIZO (JP); HIRAYAMA F) 30 May 2002 (2002-05-30) Zusammenfassung; Seite 37 bis Seite 38 --- -/--	2,15-18
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.</span> </div>		
* Special categories of cited documents :		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*Z* document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
15 April 2003	28/04/2003	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Rufet, J	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/01011

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 290 321 A (FOURNIER INNOVATION SYNERGIE) 9 November 1988 (1988-11-09) abstract; claims 1-7 ---	1,15-18
A	EP 0 560 568 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 15 September 1993 (1993-09-15) page 8; claim 1 ---	1,15-18
A	EP 0 921 116 A (HOFFMANN LA ROCHE) 9 June 1999 (1999-06-09) abstract; claims 1-9 ---	1-18
A	EP 1 078 917 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 28 February 2001 (2001-02-28) abstract; claims 1-13; examples 27,33,34 -----	1-18



Continuation of I.2

Claims: 1-18

The current Claims 1-18 relate to a disproportionately large number of possible compounds, products, devices or methods, of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, that is the parts concerning the compounds of Formula (II) as per page 20 of the description, where the substituents R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, E, G, V and W are defined specifically as per pages 18-21 and the examples for speculative terms such as heteroalkyl, heteroaryl, etc.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: 1-18  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
see supplemental sheet PCT/ISA/210
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/01011

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0216312	A	28-02-2002	DE 10041402 A1 AU 9550701 A WO 0216312 A2	14-03-2002 04-03-2002 28-02-2002
WO 9965934	A	23-12-1999	AU 4512999 A BR 9911300 A CA 2334863 A1 CN 1305494 T CZ 20004735 A3 WO 9965934 A1 EP 1087992 A1 HU 0102764 A2 JP 2002518407 T NO 20006317 A NZ 508623 A PL 345238 A1 SK 19222000 A3 TR 200003710 T2 US 6486129 B1	05-01-2000 03-04-2001 23-12-1999 25-07-2001 15-08-2001 23-12-1999 04-04-2001 28-12-2001 25-06-2002 14-02-2001 26-11-2002 03-12-2001 10-07-2001 20-04-2001 26-11-2002
WO 0242270	A	30-05-2002	AU 2406402 A WO 0242270 A1	03-06-2002 30-05-2002
EP 0290321	A	09-11-1988	FR 2614893 A1 AT 68000 T AU 602210 B2 AU 1521988 A CA 1323373 A1 CN 88102569 A ,B CZ 8802979 A3 DD 269852 A5 DE 3865230 D1 DK 239788 A EP 0290321 A1 ES 2026669 T3 FI 882043 A ,B, GR 3003415 T3 HR 920802 A1 HU 46923 A2 IE 61386 B1 IL 86133 A JP 2066253 C JP 7103144 B JP 63280092 A KR 9615109 B1 NO 881921 A ,B, NZ 224447 A OA 8840 A PT 87382 A ,B SK 297988 A3 SU 1567124 A3 US 4877808 A US 4960758 A US 4996347 A YU 86988 A1 YU 103689 A1 ZA 8803031 A	10-11-1988 15-10-1991 04-10-1990 10-11-1988 19-10-1993 14-12-1988 14-07-1993 12-07-1989 07-11-1991 05-11-1988 09-11-1988 01-05-1992 05-11-1988 17-02-1993 31-08-1994 28-12-1988 02-11-1994 25-05-1992 24-06-1996 08-11-1995 17-11-1988 28-10-1996 07-11-1988 26-09-1990 31-03-1989 31-05-1989 04-09-1996 23-05-1990 31-10-1989 02-10-1990 26-02-1991 31-10-1989 31-12-1989 01-11-1988

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP 03/01011

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0560568	A	15-09-1993	CA 2092678 A1	14-09-1993
			EP 0560568 A2	15-09-1993
			JP 6048972 A	22-02-1994
			US 5436359 A	25-07-1995
			US 5563129 A	08-10-1996
			US 5534639 A	09-07-1996
EP 0921116	A	09-06-1999	EP 0921116 A1	09-06-1999
			AU 739769 B2	18-10-2001
			AU 9521098 A	24-06-1999
			BR 9805320 A	11-04-2000
			CZ 9803969 A3	17-11-1999
			HR 980614 A1	31-08-1999
			HU 9802808 A2	28-06-1999
			JP 3236267 B2	10-12-2001
			JP 11246507 A	14-09-1999
			NO 985646 A	07-06-1999
			NZ 333126 A	23-06-2000
			PL 330104 A1	07-06-1999
			TR 9802513 A2	21-06-1999
			US 6140353 A	31-10-2000
			ZA 9811077 A	04-06-1999
EP 1078917	A	28-02-2001	AU 2300699 A	30-08-1999
			EP 1078917 A1	28-02-2001
			US 6358960 B1	19-03-2002
			WO 9941231 A1	19-08-1999
			ZA 9901273 A	25-08-1999

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/01011

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07H15/203 A61K31/7034

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07H A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	WO 02 16312 A (ECKL ROBERT ; FUCHS THILO (DE); MORPHOCHEM AG (DE); CAPPI MICHAEL W) 28. Februar 2002 (2002-02-28) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-15; Beispiele 1,2,7-9,11-13,22,24-26,37,46,47,51	1-18
A	WO 99 65934 A (BUIJSMAN ROGIER CHRISTIAN ; UNIVERSITEIT LEIDEN (NL); AKZO NOBEL NV) 23. Dezember 1999 (1999-12-23) Ansprüche 1,8-10	1,15-18
A,P	WO 02 42270 A (SHIGENAGA TAKESHI ; KOGA YUJI (JP); SUGASAWA KEIZO (JP); HIRAYAMA F) 30. Mai 2002 (2002-05-30) Zusammenfassung; Seite 37 bis Seite 38	2,15-18
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. April 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28/04/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rufet, J

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01011

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 290 321 A (FOURNIER INNOVATION SYNERGIE) 9. November 1988 (1988-11-09) Zusammenfassung; Ansprüche 1-7 ---	1, 15-18
A	EP 0 560 568 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 15. September 1993 (1993-09-15) Seite 8; Anspruch 1 ---	1, 15-18
A	EP 0 921 116 A (HOFFMANN LA ROCHE) 9. Juni 1999 (1999-06-09) Zusammenfassung; Ansprüche 1-9 ---	1-18
A	EP 1 078 917 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 28. Februar 2001 (2001-02-28) Zusammenfassung; Ansprüche 1-13; Beispiele 27, 33, 34 -----	1-18

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-18

Die geltenden Patentansprüche 1-18 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen/Produkte/Vorrichtung/Verfahren, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen der Formel (II) gemäß Seite 20 der Beschreibung, worin die Substituenten R1, R2, E, G, V und W konkrete Definitionen gemäß Seiten 18-21 der Beschreibung und den Beispielen für spekulativen Ausdrücke wie Heteroalkyl, Heteroaryl, usw... haben.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich \_\_\_\_\_
  
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-18  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
  
3. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_
  
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: \_\_\_\_\_

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.



# INTERNATIONAL RESEARCH REPORT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01011

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0216312 A	28-02-2002	DE 10041402 A1 AU 9550701 A WO 0216312 A2	14-03-2002 04-03-2002 28-02-2002
WO 9965934 A	23-12-1999	AU 4512999 A BR 9911300 A CA 2334863 A1 CN 1305494 T CZ 20004735 A3 WO 9965934 A1 EP 1087992 A1 HU 0102764 A2 JP 2002518407 T NO 20006317 A NZ 508623 A PL 345238 A1 SK 19222000 A3 TR 200003710 T2 US 6486129 B1	05-01-2000 03-04-2001 23-12-1999 25-07-2001 15-08-2001 23-12-1999 04-04-2001 28-12-2001 25-06-2002 14-02-2001 26-11-2002 03-12-2001 10-07-2001 20-04-2001 26-11-2002
WO 0242270 A	30-05-2002	AU 2406402 A WO 0242270 A1	03-06-2002 30-05-2002
EP 0290321 A	09-11-1988	FR 2614893 A1 AT 68000 T AU 602210 B2 AU 1521988 A CA 1323373 A1 CN 88102569 A ,B CZ 8802979 A3 DD 269852 A5 DE 3865230 D1 DK 239788 A EP 0290321 A1 ES 2026669 T3 FI 882043 A ,B, GR 3003415 T3 HR 920802 A1 HU 46923 A2 IE 61386 B1 IL 86133 A JP 2066253 C JP 7103144 B JP 63280092 A KR 9615109 B1 NO 881921 A ,B, NZ 224447 A OA 8840 A PT 87382 A ,B SK 297988 A3 SU 1567124 A3 US 4877808 A US 4960758 A US 4996347 A YU 86988 A1 YU 103689 A1 ZA 8803031 A	10-11-1988 15-10-1991 04-10-1990 10-11-1988 19-10-1993 14-12-1988 14-07-1993 12-07-1989 07-11-1991 05-11-1988 09-11-1988 01-05-1992 05-11-1988 17-02-1993 31-08-1994 28-12-1988 02-11-1994 25-05-1992 24-06-1996 08-11-1995 17-11-1988 28-10-1996 07-11-1988 26-09-1990 31-03-1989 31-05-1989 04-09-1996 23-05-1990 31-10-1989 02-10-1990 26-02-1991 31-10-1989 31-12-1989 01-11-1988

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01011

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0560568 A	15-09-1993	CA 2092678 A1	14-09-1993
		EP 0560568 A2	15-09-1993
		JP 6048972 A	22-02-1994
		US 5436359 A	25-07-1995
		US 5563129 A	08-10-1996
		US 5534639 A	09-07-1996
EP 0921116 A	09-06-1999	EP 0921116 A1	09-06-1999
		AU 739769 B2	18-10-2001
		AU 9521098 A	24-06-1999
		BR 9805320 A	11-04-2000
		CZ 9803969 A3	17-11-1999
		HR 980614 A1	31-08-1999
		HU 9802808 A2	28-06-1999
		JP 3236267 B2	10-12-2001
		JP 11246507 A	14-09-1999
		NO 985646 A	07-06-1999
		NZ 333126 A	23-06-2000
		PL 330104 A1	07-06-1999
		TR 9802513 A2	21-06-1999
		US 6140353 A	31-10-2000
		ZA 9811077 A	04-06-1999
EP 1078917 A	28-02-2001	AU 2300699 A	30-08-1999
		EP 1078917 A1	28-02-2001
		US 6358960 B1	19-03-2002
		WO 9941231 A1	19-08-1999
		ZA 9901273 A	25-08-1999